



Nagoya City University Academic Repository

学位の種類	博士（医学）
報告番号	甲第1529号
学位記番号	第1100号
氏名	波戸 ゆかり
授与年月日	平成 28 年 3 月 25 日
学位論文の題名	<p>Prognostic impact of a single-nucleotide polymorphism (SNP) near the CTS0 gene in hormone receptor-positive breast cancer patients. (CTS0 遺伝子近傍の一塩基多型がホルモン受容体陽性乳癌の予後に及ぼす影響)</p> <p>International Journal of Clinical Oncology vol.20 No.5 October 2015</p>
論文審査担当者	主査： 高橋 智 副査： 近藤 豊，中西 良一

論文内容の要旨

乳癌は女性の代表的な悪性疾患であり、乳癌による死亡数は近年増加傾向にある。乳癌の約 80% においてエストロゲン・レセプター (ER) の過剰発現が認められるが、これら ER 陽性乳癌は、エストロゲン依存性の増殖を示すためホルモン治療が有効である。乳癌ホルモン治療薬として選択的エストロゲン受容体作用物質 (selective ER modulator : SERM) は古くから使用されている代表的な抗エストロゲン剤であり、SERM の中でもタモキシフェンは、術後 5 年間のアジュバント療法により ER 陽性乳癌の再発率を約 40% 低減させることが知られている。また健常人女性を対象として SERM の 5 年間予防的投与の臨床試験が実施され、乳癌発症を 50% 低下させることが報告された。最近、この試験に登録された症例に対しゲノムワイド関連解析を行った結果、*ZNF423* 遺伝子内の一塩基多型 (SNP) (rs8060157) と *CTSO* 遺伝子近傍の SNP (rs10030044) が乳癌発症リスク低減に関与していることが報告された。そこで、ホルモン受容体 (HR) 陽性原発性乳癌における術後ホルモン療法の再発抑制効果に、上述した SNP が関連しているのではないかとの仮説のもと本研究を計画した。まず、1983~2003 年の間に当院にて手術を施行した原発性乳癌 586 例の乳癌組織から DNA を抽出し、TaqMan® SNP Genotyping Assays を用いて SNP 解析を行った。全乳癌症例 (n=572 例) において、*CTSO* rs10030044 SNP variant type (VT) 群は wild type (WT) 群と比較し、全生存期間 (OS)、無病生存期間 (DFS) とともに予後不良であった (OS: P=0.017、DFS: P=0.055)。さらに術後ホルモン療法を行った HR 陽性乳癌 (n=335 例) についても検討したところ、*CTSO* rs10030044 SNP VT 群は WT 群と比較し、OS、DFS とともに予後不良であった (OS: P=0.0001、DFS: P=0.005)。また、多変量解析においても *CTSO* rs10030044 SNP VT は再発高リスク因子であった (OS: RR = 2.71; 95%CI, 1.64 to 4.37)。一方で、HR 陰性乳癌 (n=129 例) においては、これらの SNP と予後との間に相関は認めなかった。また、*ZNF423* 遺伝子内の SNP rs8060157 は、予後との間に相関は認めなかった。次に乳癌リスクと関連する遺伝子として *BRCA1* 遺伝子に注目し、RNA 抽出可能であった 290 例について TaqMan® Gene Expression assays を用いてリアルタイム PCR により *BRCA1* mRNA 発現を解析し、SNP と *BRCA1* mRNA 発現の関係について検討した。術後ホルモン療法を行った HR 陽性乳癌の *CTSO* rs10030044 SNP と *BRCA1* mRNA 発現に有意な相関は認められなかった。本研究により、術後ホルモン療法を行った HR 陽性乳癌において *CTSO* rs10030044 SNP VT は予後不良因子であると示唆されたが、真に意義があるかは validation study が必要である。現在、HR 陽性原発性乳癌の再発リスク評価に Oncotype DX という multi-gene assays が使用されているが、この assays 中の 21 遺伝子に *CTSO* SNP は含まれていない。今後、追加項目として *CTSO* SNP を加えることが可能かもしれない。

論文審査の結果の要旨

【発表の概略】乳癌は女性の代表的な悪性疾患であり、乳癌による死亡数は近年増加傾向にある。乳癌の約 80%においてエストロゲン・レセプター (ER) の過剰発現が認められるが、これら ER 陽性乳癌は、エストロゲン依存性の増殖を示すためホルモン治療が有効である。乳癌ホルモン治療薬として選択的エストロゲン受容体作用物質 (selective ER modulator: SERM) は古くから使用されている代表的な抗エストロゲン剤であり、SERM の中でもタモキシフェンは、術後 5 年間のアジュバント療法により ER 陽性乳癌の再発率を約 40%低減させることが知られている。また健康人女性を対象として SERM の 5 年間予防的投与の臨床試験が実施され、乳癌発症を 50%低下させることが報告された。最近、この試験に登録された症例に対しゲノムワイド関連解析 (GWAS) を行った結果、*ZNF423* 遺伝子内の一塩基多型 (SNP) (rs8060157) と *CTSO* 遺伝子近傍の SNP (rs10030044) が乳癌発症リスク低減に関与していることが報告された。そこで、ホルモン受容体 (HR) 陽性原発性乳癌における術後ホルモン療法の再発抑制効果に、上述した SNP が関連しているのではないかと仮説のもと本研究を計画した。まず、1983~2003 年の間に当院にて手術を施行した原発性乳癌 586 例の乳癌組織から DNA を抽出し、TaqMan® SNP Genotyping Assays を用いて SNP 解析を行った。全乳癌症例 (n=572 例) において、*CTSO* rs10030044 SNP variant type (VT) 群は wild type (WT) 群と比較し、全生存期間 (OS)、無病生存期間 (DFS) とともに予後不良であった (OS: P=0.017、DFS: P=0.055)。さらに術後ホルモン療法を行った HR 陽性乳癌 (n=335 例) ついても検討したところ、*CTSO* rs10030044 SNP VT 群は WT 群と比較し、OS、DFS とともに予後不良であった (OS: P=0.0001、DFS: P=0.005)。また、多変量解析においても *CTSO* rs10030044 SNP VT は再発高リスク因子であった (OS: RR = 2.71; 95%CI, 1.64 to 4.37)。一方で、HR 陰性乳癌 (n=129 例) においては、これらの SNP と予後との間に相関は認めなかった。また、*ZNF423* 遺伝子内の SNP rs8060157 は、予後との間に相関は認めなかった。次に乳癌リスクと関連する遺伝子として *BRCA1* 遺伝子に注目し、RNA 抽出可能であった 290 例について TaqMan® Gene Expression assays を用いてリアルタイム PCR により *BRCA1* mRNA 発現を解析し、SNP と *BRCA1* mRNA 発現の関係について検討した。術後ホルモン療法を行った HR 陽性乳癌の *CTSO* rs10030044 SNP と *BRCA1* mRNA 発現に有意な相関は認められなかった。

【審議の内容】主査の高橋から、乳癌のタモキシフェン治療抵抗性獲得メカニズムにはどのような機序が知られているのか、また、それらの機序に対して今回の *CTSO* genotype による影響がどのように関わっていると考えられるのかなど 11 項目、第一副査の近藤教授からは、GWAS の利点、欠点など知っている事項について、*CTSO* と発がんとの関連性についてなど 9 項目、さらに第二副査の中西教授からは乳癌外科治療および化学・内分泌療法の最近の進歩についての質問があった。これらの質問に対して申請者から適切な回答が得られ、学位論文の内容を十分に理解していると判断した。本研究は、*CTSO* 遺伝子近傍の rs10030044 SNP における GG genotype が ER 陽性乳癌における全生存期間、無病生存期間の両者において独立した予後不良因子であることを明らかにしたものであり、これらの新しい知見を報告している本論文の筆頭著者は博士 (医学) の学位を授与するに相応しいと判定した。